

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. November 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/091272 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 1/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04154

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. April 2003 (22.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 18 107.1 23. April 2002 (23.04.2002) DE

(71) Anmelder: JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE];
Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder: GRAWE, Detlef; Am Kötschauer Weg
10, 99510 Kleinromstedt (DE). GERECKE, Hagen;
Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena (DE). HÖSEL, Pe-
ter; Scheidler Strasse 11, 07745 Jena (DE). EICHARDT,

Annette; Am Steingraben 45, 07616 Bürgel (DE).
GLIESING, Sabine; Riedstrasse 2, 07743 Jena (DE).
MÜLLER, Uwe; Im Bürgergarten 17, 07747 Jena (DE).

(74) Anwälte: STÖRLE, Christian usw.; Geyer, Fehners &
Partner, Perhamerstrasse 31, 80687 München (DE).

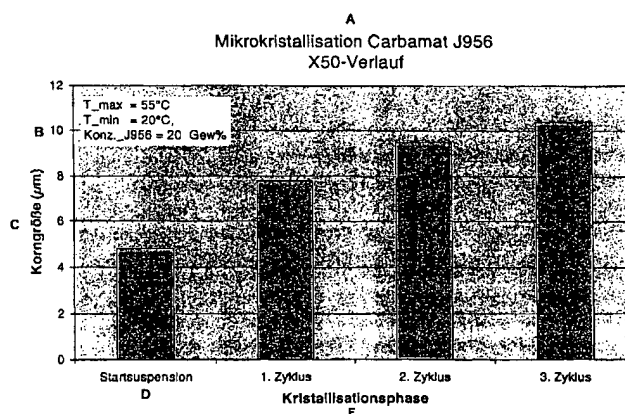
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING STEROID CRYSTALS, CRYSTALS OBTAINED BY SAID METHOD AND THEIR
USE IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON KRISTALLEN VON STEROIDEN, DANACH ERHÄLTICHE
KRISTALLE UND DEREN VERWENDUNG IN PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN



A... CARBAMATE J956 MICROCRYSTALLISATION X50 PROGRESSION
B... CONC. J956 = 20 WT. %
C... GRAIN SIZE (µM)
D... STARTING SUSPENSION
1... 1ST CYCLE
2... 2ND CYCLE
3... 3RD CYCLE
E... CRYSTALLISATION PHASE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing steroid crystals, whose average particle size lies in a predetermined range and whose maximum particle size does not exceed a predetermined value. According to the invention, a supersaturated solution of steroids is subjected during crystallisation to a wet milling process by means of a wet milling device, to obtain a primary grain suspension. The invention also relates to crystals obtained by said method and to pharmaceutical formulations containing said crystals.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/091272 A1



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Steroiden, deren durchschnittliche Partikelgrösse in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgrösse einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung der Steroide, während der Kristallisation einem Nassmahlen mittels einer Vorrichtung zum Nassmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird. Ferner werden nach diesem Verfahren erhältliche Kristalle sowie diese enthaltende pharmazeutische Formulierungen beschrieben.

5

10

**Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Steroiden, danach
erhältliche Kristalle und deren Verwendung in pharmazeutischen
Formulierungen**

15

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Steroiden, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale
20 Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, nach diesem Verfahren erhältliche Steroidkristalle und deren Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen, insbesondere low dose Formulierungen.

Die meisten Steroide werden aus einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert. Bei einer
25 konventionellen Kühlungs- oder Verdrängungskristallisation entsteht ein grobkörniges Kristallinat. Um die insbesondere bei Low Dose Formulierungen erforderliche Homogenität der Wirkstoffverteilung (CUT) und Dissolutionkinetik zu erreichen, wird dieses Kristallinat nach traditioneller Technologie in einer Strahlmühle mikronisiert. Dabei werden durchschnittliche Korngrößen von 1.5 bis 5 µm erreicht. Es erfolgt eine enorme Vergrößerung, aber auch eine
30 thermodynamische Aktivierung der Oberfläche durch partielle Amorphisierung bzw. durch erhebliche Störungen in der Gitterstruktur. Mit dieser Verfahrensweise sind eine Reihe von Nachteilen verbunden, die in der Literatur (*Thibert and Tawashhi: 'Micronization of pharmaceutical Solids', MML-Series, Volume 1, Ch11, 328-347*) beschrieben sind und auch bei steroidalen Wirkstoffen unterschiedlich stark ausgeprägt sein können: Durch die partielle
35 Amorphisierung wird der Wirkstoff chemisch destabilisiert. In Wechselwirkung mit den Hilfsstoffen im Arzneimittel wird die chemische Dekomposition verstärkt. Es liegt eine instabile physikalische Struktur durch Rekristallisation des amorphen Anteiles vor. Dies führt zu Verschlechterungen der Dissolutionseigenschaften und Veränderungen in der Partikelgröße während der Lagerung des Wirkstoffes, aber auch in der Arzneifertigware. Während der
40 Mikronisierung kommt es zu Agglomeratbildungen und Verkrustungen, die zu einem

unerwünschten Grobkornanteil im Mikronisat führen. Durch Mikronisierung läßt sich die Korngröße nur in sehr engen Grenzen gezielt beeinflussen. Eine Absenkung des Mahldruckes führt zwar zu einer geringfügigen Erhöhung der durchschnittlichen Partikelgröße, aber auch zu einem unerwünschten Anstieg ihrer Streubreite. Für die Funktion der Mühle ist jedoch ein gewisser Mindestdruck unbedingt erforderlich.

Für eine gezielte Herstellung physikalisch und chemisch stabiler steroidaler Wirkstoffe mit einer an die jeweilige Dosierung angepassten Partikelgrößenverteilung ist die Mikronisierung als Verfahren nur bedingt geeignet. Das gleiche gilt für alternative Verfahren wie etwa die Herstellung mikrofeiner Wirkstoffe aus überkritischen Gasen (Steckel at al.: *Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide*, *Int. Journal of Pharmaceutics* 152 (1997)99-110). Diese Verfahren sind technologisch sehr anspruchsvoll und apparativ wegen der hohen Drücke sehr aufwendig. Die Sprühtrocknung (Wendel at al.: *An Overview of Spray-Drying Applications, Pharmaceutical Technology*, Oct 1997, 124-156) ist ebenfalls geeignet, mikrofeine Partikel zu erzeugen, aber auch hier besteht die Gefahr der Erzeugung instabiler amorpher oder teilkristalliner Strukturen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass feine Körnungen durch Fällungen aus stark übersättigten Lösungen oder mit hoher Rührerdrehzahl erzeugt werden können. (B.Yu. Shekunov at al.: *Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design, Journal of Crystal Growth* 211 (2000) 122-136; Halasz-Peterfi at al.: *Formation of Microparticles of pharmaceuticals by homogeneous nucleation, Industrial Crystallization*, 1999, 1-11; Affonso at al.: *Microcrystallization Methods for Aspirin, Journal of Pharmaceutical Sciences*, oct. 1971, 1572-1574).

In US-A-3,226,389 wird eine entsprechende Methode zur Erzeugung von Mikrokristallen durch rasche Kühlung und intensive Durchmischung beschrieben. Diese Kristallisate weisen jedoch oftmals eine große Streubreite auf und enthalten grobkörnige Agglomerate. Auch ist durch das komplexe Wechselspiel von Übersättigung, primärer und sekundärer Keimbildung und Kristallwachstum bzw. Agglomeratbildung die gezielte Erzeugung einer bestimmten Partikelgrößenverteilung nur schwer möglich.

Eine weitere Möglichkeit definierte Kornspektren mikrofeiner Steroidkristalle unabhängig von einer mechanischen Prozedur zu erzeugen wird in WO-A-92/08730 beschrieben. Dort wird aus einem ternären Gemisch, bestehend aus einem hydrophilen und lipophilen Lösungsmittels sowie einem Surfactanten durch Kühlung ein Kristalliat erzeugt. Diese ist zwar feiner als das Ausgangsmaterial jedoch für viele Anforderungen der Low Dose Formulierungen noch zu grob und es bestehen die gleichen o.g. Nachteile, die ein Kristallisieren aus stark übersättigten

Lösungen naturgemäß mit sich bringt. Hinzu kommt, dass eine Verunreinigung des Wirkstoffs mit Surfactanten in Kauf genommen werden muß.

5 In EP 0 522 700 wird die zum Stand des Wissens der Kristallisationstechnik gehörende Möglichkeit beschrieben, auf vorhandene Startkristalle durch weitere definierte Abkühlung und Erwärmung eines Teilstromes, der in den Kristallisationsprozess rückgeführt wird, ein Kristallwachstum zu erreichen. Hierbei wird jedoch in erster Linie eine Kornvergrößerung auf Korngrößen weit oberhalb 100 µm erzielt, um Filtrations- und Waschprozesse zur Erzielung höherer Reinheiten zu verbessern.

10

Der Einflüsse der Partikelgröße und Form auf den CUT-Wert in festen Arzneiformen wurden für sphärische Partikel in M.C.R. Johnson *„Particle size distribution of the active ingredient for solid dosage forms of low dosage“* *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 546-559, Vol.47, 1972 und unter Berücksichtigung anderer Formen in P.Guitard *et al. „Maximale zulässige Partikelgrößenverteilung von Wirkstoffen für feste Arzneiformen in niedriger Dosierung“*; 15 *Pharm.Ind.*36, Nr.4(1974) beschrieben. Aus den dort aufgeführten Beziehungen können die maximalen Partikelabmessungen bezogen auf die jeweilige Dosis berechnet werden.

20 Die Dissolutionkinetik ist ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung der meist schlecht wasserlöslichen steroidal Mikrokristalle.

Die pharmazeutische Eignung muß stets durch entsprechende standardisierte Tests nachgewiesen werden. Das gleiche gilt für die Stabilität der Mikrokristalle als Wirkstoff und im Arzneimittel.

25

Eine Kritik aller aufgeführten Verfahren zur Erzeugung von Mikrokristallen in Suspensionen für Low Dose Formulierungen besteht in der Isolierung und Trocknung. Es ist sehr problematisch derartige feinkörnige, feuchte Kristallate zu trocknen, ohne die Korngrößenverteilung zu beeinträchtigen.

30

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Herstellen von Steroidkristallen bereitzustellen, das nicht die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile aufweist und mit dem insbesondere Kristalle erhältlich sind, die die Anforderungen an low dose Formulierungen erfüllen.

35

Erfindungsgemäß wird dies erreicht durch ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Steroiden, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung des Steroids während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer

Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.

Unter dem Ausdruck „Steroid“ werden natürlich vorkommende und synthetische Verbindungen verstanden, denen als Gerüst des (partiell) hydrierten Cyclopenta[α]phenanthrens zugrunde liegt. Beispiel eines Steroids ist 11 β -{4-[(Ethylaminocarbonyl)oximinomethyl]phenyl}-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on (nachfolgend als J956 bezeichnet), anhand dem beispielhaft die vorliegende Erfindung erläutert wird.

10 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es in überraschender Weise möglich, Kristalle zu erhalten, die ausreichend stabil sind und hinsichtlich der Parameter ihrer Partikelgrößenverteilung den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich Homogenität der Wirkstoffverteilung (CUT) und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen eingestellt und somit gerecht werden können. Des weiteren kann eine für die jeweilige Dosis geeignete
15 Korngrößenverteilung mit hoher Zielgenauigkeit und Reproduzierbarkeit hergestellt werden. Ferner kann das erfindungsgemäße Verfahren in einfacher, schneller und kostengünstiger Weise durchgeführt werden. Die Steroidkristalle können vorteilhafterweise ohne Beeinträchtigung ihrer Korngrößenverteilung aus Suspension isoliert und getrocknet werden.

20 Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert, wobei

Fig. 1 und 2 die Entwicklung der Korngröße beim erfindungsgemäßen Kristallisationsverfahren zeigen.

25 Vorzugsweise beträgt die durchschnittliche Partikelgröße 1 μ m bis 25 μ m, insbesondere 7 μ m bis 15 μ m. Die maximale Partikelgröße überschreitet vorzugsweise nicht 100 μ m, insbesondere 80 μ m. Der Ausdruck „maximale Partikelgröße“ bedeutet dabei, daß kein Teilchen größer als der angegebene Wert ist. Innerhalb dieser Grenzen der durchschnittlichen Partikelgröße und der maximalen Partikelgröße ist es in günstiger Weise möglich, die Partikelgrößenverteilung so
30 zu wählen, daß sie den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich CUT und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen entspricht.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird eine übersättigte Lösung eines Steroids eingesetzt. Die Lösung enthält als Gelöstes das Steroid, das in einem Lösungsmittel dafür gelöst ist. Als
35 Lösungsmittel werden auch Gemische verschiedener Lösungsmittel verstanden. Eine im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte übersättigte Lösung, die beispielsweise durch Unterkühlung hergestellt werden kann, enthält mehr gelösten Stoff als sie in ihrem thermischen Gleichgewicht aufweisen dürfte. Es können im erfindungsgemäßen Verfahren übersättigte Lösungen eingesetzt werden, in denen Keime spontan gebildet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens enthält die übersättigte Lösung 1 Gew.-% bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 35 Gew.-%, des Steroids, bezogen auf die übersättigte Lösung. Mit diesen übersättigten Lösungen können die
5 vorstehend beschriebenen Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens in besonders günstiger Weise erreicht werden.

Die Herstellung der übersättigten Lösungen kann in üblicher Weise erfolgen. Vorzugsweise wird die übersättigte Lösung hergestellt durch Auflösen des Steroids in einem Lösungsmittel bei
10 einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts und nachfolgendem Abkühlen auf eine Temperatur oberhalb des Gefrierpunkts der Lösung. Wird für das erfindungsgemäße Verfahren das Steroid J956 Ethylacetat als Lösungsmittel für die übersättigte Lösung eingesetzt, kann das Erwärmen auf beispielsweise etwa 70°C erfolgen, bis das Steroid im Ethylacetat klar gelöst ist. Das Abkühlen kann während 10 Minuten bis 1 Stunde, insbesondere 15 Minuten bis 30
15 Minuten, auf etwa 35°C erfolgen. Der Fachmann kann durch einfache Tests aufgrund vorstehender Angaben die Parameter zur Herstellung einer übersättigten Lösung mit einem anderen Lösungsmittel als Ethylacetat und einem anderen Steroid als J956 ohne weiteres ermitteln.

20 Günstigerweise wird die Kristallisation in einem Gefäß durchgeführt, das einen Rührer aufweist. Beispiel dafür sind die für technische Anwendungen an sich bekannten Kristallisatoren.

Im erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt während der Kristallisation ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen. Die Kristallisation aus der übersättigten Lösung kann
25 einsetzen, nachdem mit dem Naßmahlen begonnen wurde. Geeignete Vorrichtungen für den Schritt des Naßmahleins sind Dispergierwerkzeuge und Homogenisatoren, wie Rotor-Stator-Werkzeuge, Rührwerksmühlen, Walzenstühle und Kolloidmühlen.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Kristalle erfolgt, wie bereits vorstehend beschrieben,
30 durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, in dem in der Startphase der Kristallisation, entweder kurz nachdem die Kristallisation begonnen hat oder bevor sie begonnen hat, zusätzlich zum konventionellen Rührwerk ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen, insbesondere eines Rotor-Stator-Werkzeugs oder einer Kolloidmühle, durchgeführt wird. Diese Vorrichtung zum Naßmahlen kann direkt als
35 zusätzliches Rührwerk im Kristallisationsgefäß oder in einer Umlaufschleife des Kristallisators eingesetzt werden. Der Einsatz in einer Umlaufschleife ist günstig, da die Vorrichtung zum Naßmahlen gleichzeitig als Förderaggregat wirkt. Wird ein Rotor-Stator-Werkzeug verwendet, so kann die Rotorumfangsgeschwindigkeit 10 m/s bis 50 m/s, vorzugsweise 20 m/s bis 40 m/s betragen. Durch den durch das Naßmahlen, insbesondere den Rotor-Stator, bewirkten

zusätzlichen Energieeintrag wird eine sehr hohe sekundäre Keimbildungsrate erzeugt und dadurch das Kristallwachstum stark eingeschränkt. Zusätzlich werden sich evtl. bildende Agglomerate im engen Scherspalt zerschlagen. Somit wird ein feines Primärkorn erzeugt, dessen durchschnittliche Partikelgröße je nach eingestellter Übersättigung und Rotorumfangsgeschwindigkeit zwischen 3 µm und 25 µm beträgt und dessen maximale Partikelgröße 25 µm bis 80 µm nicht übersteigt. Diese Partikelparameter können für low dose Formulierungen bereits ausreichend sein.

Um entsprechend den pharmazeutischen Anforderungen auch gröbere Körnungen mit definierter Partikelgrößenverteilung mit entsprechender Zielgenauigkeit und hoher Reproduzierbarkeit herstellen zu können, wird die Primärkornsuspension vorzugsweise einem oszillatorischen Temperaturprofil unterworfen. Hierzu wird die erzeugte feine Primärkornsuspension auf eine Temperatur T_{\max} unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend langsam auf eine Temperatur T_{\min} , die oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension liegt, abgekühlt. Beim Aufwärmvorgang wird die Feinkornfraktion der Primärkornsuspension aufgelöst und bei einem anschließenden Kühlvorgang auf die vorhandene Grobkomfraktion aufkristallisiert. Hierdurch ergibt sich eine definierte Verschiebung der Partikelgrößenverteilung zum größeren Bereich. Vorzugsweise wird T_{\max} so gewählt, daß 10 Gew.-% bis 95 Gew.-%, insbesondere 20 Gew.-% bis 50 Gew.-%, ganz besonders etwa 30 Gew.-% der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden. Der Anteil der aufzulösenden Menge der Primärkörner wird in Abhängigkeit von der vorgegebenen Körnung gewählt, die wiederum durch die Art der low dose Formulierung bestimmt ist. Wird ein hoher Anteil der Primärkörner aufgelöst, wird eine gröbere Körnung erhalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird T_{\min} so gewählt, daß die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren. Günstigerweise sollten, um die Verluste an Steroiden gering zu halten, nahezu alle der aufgelösten Primärkörner an den noch verbleibenden Primärkörnern kristallisieren.

Vorzugsweise erfolgt das Abkühlen von T_{\max} auf T_{\min} während 1 Minute bis 10 Stunden, insbesondere während 0,5 Stunden bis 2 Stunden.

Die Abkühlflanke des Temperaturprofils sollte dabei so gesteuert werden, daß die erneute Keimbildung möglichst gering gehalten wird. Die Schrittweite dieser Vergrößerung ist abhängig von dem im Heizzyklus aufgelösten Mengenanteil des Kristallisates, welcher wiederum von Lage der beiden Temperaturen T_{\max} und T_{\min} in bezug auf die Löslichkeitsgrenze und von der Feststoffkonzentration der Suspension bestimmt ist. Dieser Heiz-Kühlzyklus kann so oft wiederholt werden, vorzugsweise 1 bis 20 mal, bis die gewünschte Partikelgrößenverteilung erreicht wird. Steuerparameter sind dabei T_{\max} , T_{\min} und die Anzahl der Zyklen. Je geringer die

gewünschte Vergrößerung, um so geringer sollte T_{\max} gewählt werden. Somit kann man sich in kleinen Schritten der gewünschten Endkörnung annähern. Der Verlauf des aufgelösten Anteils des Kristallisates in den Heizperioden wird dabei so dimensioniert, daß der maximale Partikeldurchmesser nur noch in sehr geringem Maße zunimmt und die Vergrößerung im Bereich der feineren Partikeln stattfindet. So wird beispielsweise bei Auflösung und Rekristallisieren von 40% der aus einer 20 Gew%-igen Essigesterlösung auskristallisierten J956-Menge der durchschnittliche Partikeldurchmesser (X50) von 4.9 μm auf 7.8 μm erhöht, während die Vergrößerung der maximalen Korngröße (X100) kaum meßbar ist. Dies bedeutet, daß die Partikelgrößenverteilung bei Wachstum ihres Durchschnittswertes (X50) deutlich enger wird. Bezüglich der pharmazeutischen Verwendung, insbesondere für die Erzielung entsprechender CUT-Werte und Dissolutionseigenschaften, ist dieser Effekt besonders vorteilhaft.

Erfindungsgemäß kann durch entsprechende Wahl des Werkzeuges und der Prozessbedingungen durch diese Kombination zweier Prozesse ein sehr feines und enges Kornspektrum gewonnen werden, da durch den überlagerten Kristallisationsprozess der für Mahlprozesse oftmals typische hohe Feinkomanteil reduziert wird. Die maximale Korngröße kann sehr kleingehalten werden, da die Agglomeratbildung weitgehend vermieden wird.

Nach der Durchführung des oszillatorischen Temperaturprofils kann die erhaltene Kristallsuspension filtriert und mit einem Lösungsmittel gewaschen werden, indem das Steroid nur in geringen Mengen von beispielsweise weniger als 1 Gew.-% löslich ist. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Methyl-tert.-butylether, Hexan, Heptan, Wasser oder Gemische von zwei oder mehreren dieser. Dadurch wird beim anschließenden Trocknungsprozeß, der vorteilhafterweise direkt in der Filtrationseinheit durch ein Trocknungsgas oder im Vakuum erfolgt, eine Brückenbildung und Agglomeration der Partikel vermieden.

Die Trocknung kann durch Konvektions- oder Vakuumtrocknung in ruhender oder bewegter Schüttung erfolgen.

Wenn eine konventionelle Filtration und Trocknung schwer möglich ist und zu einer Beeinträchtigung der bei der Kristallisation erzeugten Partikelgrößenverteilung führt, wie beispielsweise im Falle sehr feiner Körnungen, kann alternativ der filtrierte und gewaschene Filterkuchen mit einer Suspendierflüssigkeit mit sehr geringer Löslichkeit für das Steroid, beispielsweise weniger als 1 Gew.-%, vorzugsweise Wasser, aufgeschlämmt werden. Die erhaltene Suspension kann über Sprühtrocknung in die getrocknete feste Form des Steroids überführt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Steroidkristalle, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind. Zur Durchführung des Verfahrens wird auf die vorstehenden Ausführungen, in denen das erfindungsgemäße Verfahren im Detail beschrieben wurde, verwiesen.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Formulierungen, die die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Steroidkristalle aufweisen.

Ein Beispiel einer geeigneten Kapselrezeptur ist in Tabelle 1 angegeben:

10

Tab 1: Zusammensetzung einer geeigneten Kapselrezeptur der Dosierung 1 mg J956

Substanz	Menge
J956, mikrokristallin	1,000 mg
mikrokristalline Cellulose	102,480 mg
Magnesiumstearat	0,520 mg
Hartgelatinekapsel, Größe 3	1 Stück
Kapselfüllmasse	104,000 mg

In Tabelle 2 ist ein Beispiel einer geeigneten Tablettenrezeptur angegeben:

15

Tab 2: Zusammensetzung einer geeigneten Tablettenrezeptur der Dosierung 1 mg J956

Kern:	
J956, mikrokristallin	1,00 mg
Laktose-Monohydrat	33,8 mg
Maisstärke	18,0 mg
Maltodextrin (10 % in Wasser)	6,0 mg
Na-Carboxymethylstärke	0,6 mg
Glycerol-Monobehenat	0,6 mg
Hülle:	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.125 mg
Talkum	0.225 mg
Titandioxid	0.625 mg
Eisenoxid, Pigment gelb	0.020 mg
Eisenoxid, Pigment rot	0.005 mg

Ein wesentliches Ergebnis der Erfindung besteht darin, daß Mikrokristalle der Steroide erhältlich sind, die chemisch deutlich stabiler sind als bisher bekannte Mikronisate, da sie zum einen eine

geringere spezifische Oberfläche und zum anderen eine durch den erfindungsgemäßen Kristallisationsprozeß ungestörte und hochkristalline Oberfläche aufweisen.

- 5 Ein weiteres Ergebnis ist, daß die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Mikrokristalle der Steroide bezüglich ihrer Korngrößenverteilung und Löslichkeitseigenschaften den pharmazeutischen Anforderungen der Arzneifertigware bezüglich CUT und Dissolution entsprechen.

- 10 Am Beispiel der 1 mg Kapsel und 1 mg Tablette (vergleiche vorstehend) konnte gezeigt werden, daß die erreichten Werte denen bei Verwendung von mikronisiertem Festkörper nicht nachstehen (Tab. 3, Tab. 4).

- 15 Tab 3: J956: Freisetzung aus 1mg Kapseln mit mikrokristallinem Festkörper im vgl. zu Kapseln mit mikronisiertem Wirkstoff

Testmedium: 0.3% SDS in Wasser, Paddle, 100 U/min						
Korndurchmesser (µm)		Freisetzung (%)				
X50	X100	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min
3,4	25	0	90,7	97,3	98,1	99,9
5,2	30	0	89,8	93,5	93,4	95,6
6,6	43	0	93,2	95,9	96,7	96,8
8,7	43	0	93,5	96,7	98,5	99,7
14,1	87	0	90,2	95,3	96,0	96,3
Mikronisat		0	92,1	94,3	94,6	94,9

- 20 Tab 4: J956: Schwankungsbreite der CUT-Werte 1 mg Kapsel mit mikrokristallinem Festkörper im Vergleich zu Kapseln mit mikronisiertem Wirkstoff

Korndurchmesser (µm)			
X50	X100	Konfidenz Intervall(%)	RSD(%)
3,4	25	2,23	3,56
5,2	30	1,20	2,08
6,6	43	1,08	1,57
8,7	43	0,93	1,38
14,1	87	1,77	2,50
Mikronisat		1,72	2,56

Tab 5: J956: Freisetzung aus 1mg Tablette mit mikrokristallinem Festkörper im vgl. zu Tabletten
mikronisiertem Wirkstoff

Testmedium: 0.3% SDS in Wasser, Paddle, 100 U/min						
Korndurchmesser (µm)		Freisetzung (%)				
X50	X100	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min
10,6	73	0	73,7	90,3	91,85	96,6
Mikronisat		0	92,1	94,3	94,6	94,9

Tab 6: J956: Schwankungsbreite der CUT-Werte 1 mg Tablette mit mikrokristallinem
Festkörper im Vergleich zurTablette mit mikronisiertem Wirkstoff

Korndurchmesser (µm)			
X50	X100	Konfidenz Intervall(%)	RSD(%)
10,6	73	1,16	1,70
Mikronisat		1,72	2,56

Ein weiteres wichtiges Resultat ist, daß mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zielgenau und mit hoher Reproduzierbarkeit die pharmazeutisch erforderliche Korngrößenverteilung der Steroide erzeugt werden kann. In Fig. 1 und 2 ist die Entwicklung der Korngröße im Kristallisationsverfahren dargestellt. Dabei ist von Vorteil, daß sich die Streuung der Partikelgrößenverteilung deutlich vermindert und trotz Vervielfachung der durchschnittlichen Korngröße die maximale Korngröße deutlich weniger zunimmt. Dies unterstützt die Erzielung guter CUT-Werte auch in low dose Formulierungen.

Weiter wurde erreicht, daß die in Suspension erzeugte Korngrößenverteilung auch im getrockneten Festkörper erhalten bleibt.

Tab. 7: Korngrößenverteilung vor und nach Trocknung

	X10	X50	X90	X100
Suspension*	2,62	10,4	24	73
nach Trocknung auf Filter	2,7	10,61	24	73
	X10	X50	X90	X100
Suspension**	2,11	8,6	19	51
nach Sprühtrocknung	2,25	8,03	17	43

*) Suspension J956 in Ethylacetat mit 14 Gew.-% Mikrokristalle J956

**) Suspension J956 in Wasser/Ethanol (90/10 w/w) mit 10 Gew.-% Mikrokristalle J956

5

Zur Ermittlung der experimentellen Daten wurden folgende Meßverfahren eingesetzt:

Korngrößenverteilung:

Sympatec HELOS (H0445), Trockendispergiersystem (RODOS), Druck 2 bar.

10

Content Uniformity Test

Gehaltsbestimmung entsprechend USP/Ph. Eur. an Einzelkapseln nach Ausspülen durch HPLC mit externer Kalibrierung

Säule: LiChrospher 5 µ RP-18 encapped, 150 x 3 mm

15 Eluent: Acetonitril / Wasser = 45 / 55

Fluß: 1 ml / min

Detektion UV (272 nm)

Wirkstofffreisetzung

20 Wirkstofffreisetzung in 1000 mL Wasser mit 0,3 % Natriumdodecylsulfat, 100 U/min

Gehaltsbestimmung durch HPLC mit externer Kalibrierung

Säule: LiChrospher 5 µ RP-18 encapped, 150 x 3 mm

Eluent: Acetonitril / Wasser = 45 / 55

Fluß: 1 ml / min

25 Detektion UV (272 nm)

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie aber darauf zu beschränken.

30

Beispiel 1

- In einem Glasreaktor mit Ankerrührer und Heiz/Kühldoppelmantel werden 250 g J956 in 1100 ml Ethylacetat bei 70°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf 35°C gekühlt. Es
- 5 wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 12000-18000 U/min betrieben. Nach 2-5 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt.
- Die erhaltene Start Suspension wird auf 55°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h 20 min auf 20°C gekühlt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt.
- 10 Anschließend wird über eine Fritte filtriert und mit 500 ml kaltem MTBE gewaschen. Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)
X10	2,62
X50	10,4
X100	73

15

Beispiel 2

- In einem Sulferkolben mit Blattrührer und thermostatisiertem Heiz/Kühlbad werden 50 g J956 in
- 20 200 g Ethylacetat bei 70°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 15 min auf 35°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 12000-16000 U/min betrieben. Nach 2 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt.
- Die erhaltene Start Suspension wird auf 50°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h auf
- 25 20°C gekühlt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt.
- Anschließend wird die Suspension über eine Fritte filtriert und mit 100 ml MtBE gewaschen. Der Filterkuchen wird mit 1000 ml Wasser sehr gründlich gewaschen und anschließend in 300 g Wasser aufgeschlämmt. Die Suspension wird unter folgenden Bedingungen in einem Laborsprühtrockner mit Zweistoffdüse(2 mm) (QVF/Yamato) sprühgetrocknet
- 30 Trocknungsgas_Eintrittstemperatur: 170°C
 Trocknungsgas_Austrittstemperatur: 60°C
 Durchsatz Trocknungsgas : 0.23 m³/min
 Sprühdüse(d= 2 mm) : 2.5 bar
 Feed : 8-10 ml/min

35

Im Abscheidefilter des Sprühtrockners wurden Mikrokristalle mit folgender Korngrößenverteilung erhalten

	Partikelgröße(µm)
X10	1,75
X50	6,04
X100	36

5

Beispiel 3

- In einem Glasreaktor mit Ankerrührer und Heiz/Kühldoppelmantel werden 270 g J956 in 1200 ml Ethylacetat bei 75°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf 38°C gekühlt.
- 10 Die Lösung wird vom Kristallisator-Bodenauslauf über ein externes Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (IKA-Labor-Pilot 2000/4 mit DR-Modul) zurück in den Kristallisator gefahren. Das Dispergierwerkzeug wird mit einer Drehzahl 9000 U/min betrieben. Nach 2-5 min setzt Kristallisation ein. Das Dispergierwerkzeug wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt.
- 15 Die erhaltene Primärkornsuspension wird zweimal auf 50°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h 20 min auf 20°C gekühlt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt. Anschließend wird über eine Fritte filtriert und mit 500 ml kaltem MTBE gewaschen. Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

- 20 Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)	
	Primärkom	Ende
X10	3	4
X50	9	13
X100	61	73

Beispiel 4

25

In einem Glasreaktor mit Ankerrührer und Heiz/Kühldoppelmantel werden 270 g J956 in 1200 ml Ethylacetat bei 75°C klar gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf 26°C gekühlt. Die Lösung wird vom Kristallisator-Bodenauslauf über eine externe gekühlte Kolloidmühle (IKA-Labor-Pilot 2000/4 mit Kolloidmühlenmodul) zurück in den Kristallisator gefahren. Das

Dispergierwerkzeug wird mit einer Drehzahl 8900 U/min betrieben. Nach 30 sec setzt bei 36°C Kristallisation ein. Die Kolloidmühle wird noch weitere 10 min betrieben, die Suspension beprobt und dann abgestellt.

Die erhaltene Primärkornsuspension wird anschließend auf 55°C aufgeheizt und anschließend

5 innerhalb von 2h auf 20°C gekühlt.

Anschließend wird über eine Fritte filtriert und mit 500 ml kaltem MTBE gewaschen.

Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

10

	Partikelgröße(µm)	
	Primärkorn	Ende
X10	1.2	1.4
X50	3.4	5.4
X100	30	30

Beispiel 5

15 In einem Glaskolben werden 63 g Testosteronundekanoat in 130 ml Aceton gelöst und auf 18°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 12000-16000 U/min betrieben. Nach 1 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt. Die Primärkornsuspension wird anschließend mit einem Zyklus auf 21°C aufgeheizt und danach

20 innerhalb von 30 min auf 5°C abgekühlt. Die Suspension wird filtriert und mit Hexan gewaschen.

Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

25 Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)	
	Primärkorn (µm)	1. Zyklus (µm)
X10	6	17
X50	21	41
X99	100	100
X100	120	120

Beispiel 6

In einem Glaskolben werden 13 g Gestoden in 130 ml Essigester/Ethanol (2.3 % Vol) -
5 Gemisch gelöst und auf 35°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra
Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 22000 U/min
betrieben. Nach 1 min setzt Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min
betrieben und dann abgestellt. Die Primärkornsuspension wird anschließend auf 45°C
10 aufgeheizt und danach innerhalb von 30 min auf 15°C abgekühlt. Die Suspension wird filtriert
und mit Hexan gewaschen.

Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

15

	Partikelgröße(µm)	
	Primärkorn (µm)	Ende (µm)
X10	4	8
X50	15	21
X99	51	51
X100	61	61

Beispiel 7

20 In einem Glaskolben werden 28 g Norethisteronacetat in 140 ml Methanol gelöst und auf 29°C
gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F)
eingebracht und mit einer Drehzahl von 22000 U/min betrieben. Nach 1 min setzt Kristallisation
ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben, die Suspension beprobt und dann
abgestellt. Die Primärkornsuspension wird anschließend auf 34°C aufgeheizt und danach
25 innerhalb von 1h, 15 min auf 5°C abgekühlt. Die Suspension wird filtriert und mit Hexan
gewaschen.

Der Filterkuchen wird mit Luft trockengesaugt.

30

Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)	
	Primärkorn (µm)	Ende (µm)
X10	4	8,5
X50	14	30,4
X99	55	87
X100	87	100

5 Beispiel 8

- In einem Glaskolben werden 50 g Methyltestosteron in 250 g Ethanol gelöst und auf 20°C gekühlt. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 22000 U/min betrieben. Gleichzeitig werden 375 ml Wasser zugegeben. Es setzt sofortige Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt. Die Primärkornsuspension wird anschließend auf 21°C abgekühlt. Die Suspension wird filtriert und mit Wasser gewaschen, in Wasser zu einer 10%igen Suspension aufgeschlämmt und sprühtrocknet.

- 15 Es wurden Mikrokristalle mit folgender Partikelgrößenverteilung erhalten:

	Partikelgröße(µm)	
	Kristallsusp.(µm)	Sprühtrocknung
X10	1.32	1.36
X50	3.96	3.94
X99	14	14
X100	18	18

Beispiel 9

Herstellung von Hartgelatinekapseln mit mikrokristallinem J-956:

Substanz	Menge
Carbamat J-956, mikrokristallin	1,000 mg
Mikrokristalline Cellulose	102,480 mg
Magnesiumstearat	0,520 mg
Hartgelatinekapsel, Größe 3	1 Stück
Kapselfüllmasse	104,000 mg

- 5 Das mikrokristalline J-956 wird in einem geeigneten Mischer (z.B. Containermischer) mit der mikrokristallinen Cellulose gemischt. Das Magnesiumstearat wird zugegeben und nochmals gemischt. Die Abwesenheit von Wasser in den Geräten ist zu prüfen.
Die Mischung wird mit einer geeigneten Kapselfüllmaschine (z.B. Harro Höflinger, KFMIIC) in Hartgelatinekapseln Größe 3 abgefüllt.

10

Beispiel 10

Herstellung von Weichgelatinekapseln mit Testosteronundekanoat

	Kapselfüllgut:		
1.	Testosteronundekanoat, mikrokristallin	40,000	mg
2.	Ölsäure	210,000	mg
	Kapselhülle:		
3.	Propylenglykol	22,53	mg
4.	Glycerol 85 %	28,66	mg
5.	Gelatine	101,37	mg
6.	Titandioxid	1,42	mg
7.	Eisenoxidgelb	0,11	mg

15

Das Testosteronundekanoat ist in der Ölsäure zu lösen. Die Lösung wird in Weichkapseln Gr. 5 oval abgefüllt.

Beispiel 11

Herstellung von Tabletten mit Norethisteronacetat

8.	Norethisteronacetat, mikrokristallin	Ph.Eur.	1,000	mg
9.	Lactose-Monohydrat	Ph.Eur.	82,000	mg
10.	Kartoffelstärke	Ph.Eur. + Zusatzforderung	36,450	mg
11.	Gelatine	Ph.Eur.	1,350	mg
12.	Talkum	Ph.Eur.	5,400	mg
13.	Magnesiumstearat	Ph.Eur.	0,700	mg
14.	Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)	Ph.Eur.	2,700	mg
15.	Gereinigtes Wasser als 4,0 % Trocknungsverlust		5,400	mg

5

Das mikrokristalline Norethisteronacetat wird mit Lactose und Kartoffelstärke in einem Wirbelschichtgranulator mit einer wäßrigen Gelatinelösung granuliert. Das Granulat wird mit Magnesiumstearat und Talkum gemischt und auf Rundläuferpressen zu Tabletten einer Masse von 135 mg verpresst.

10

5

10

Patentansprüche

- 15 1. Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Steroiden, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgrößen einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung des Steroids während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die durchschnittliche Partikelgröße 1 µm bis 25 µm beträgt.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die maximale Partikelgröße
- 25 100 µm nicht überschreitet.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung 1 Gew.-% bis 50 Gew.-% des Steroids, bezogen auf die übersättigte Lösung, in einem Lösungsmittel enthält.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung hergestellt wird durch Auflösen des Steroids in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels und nachfolgendem Abkühlen auf eine Temperatur oberhalb des Gefrierpunkts der Lösung.
- 35 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kristallisation in einem einen Rührer aufweisenden Gefäß durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung zum Naßmahlen ein Rotor-Stator-Werkzeug, eine Rührwerksmühle, ein Walzenstuhl oder eine Kolloidmühle ist.
- 5 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Primärkornsuspension auf eine Temperatur T_{\max} unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend auf eine Temperatur T_{\min} oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension abkühlt wird.
- 10 9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei T_{\max} so gewählt wird, das 10 Gew.-% bis 95 Gew.-% der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, wobei T_{\min} so gewählt wird, daß die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren.
- 15 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei das Abkühlen von T_{\max} auf T_{\min} während 1 Minute bis 10 Std. erfolgt.
- 20 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das Erwärmen auf T_{\max} und das Abkühlen auf T_{\min} 1 bis 20 mal durchgeführt wird.
13. Kristalle von Steroiden, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.
- 25 14. Pharmazeutische Formulierung, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 erhältliche Steroidkristalle aufweist.

Mikrokristallisation Carbamat J956 X50-Verlauf

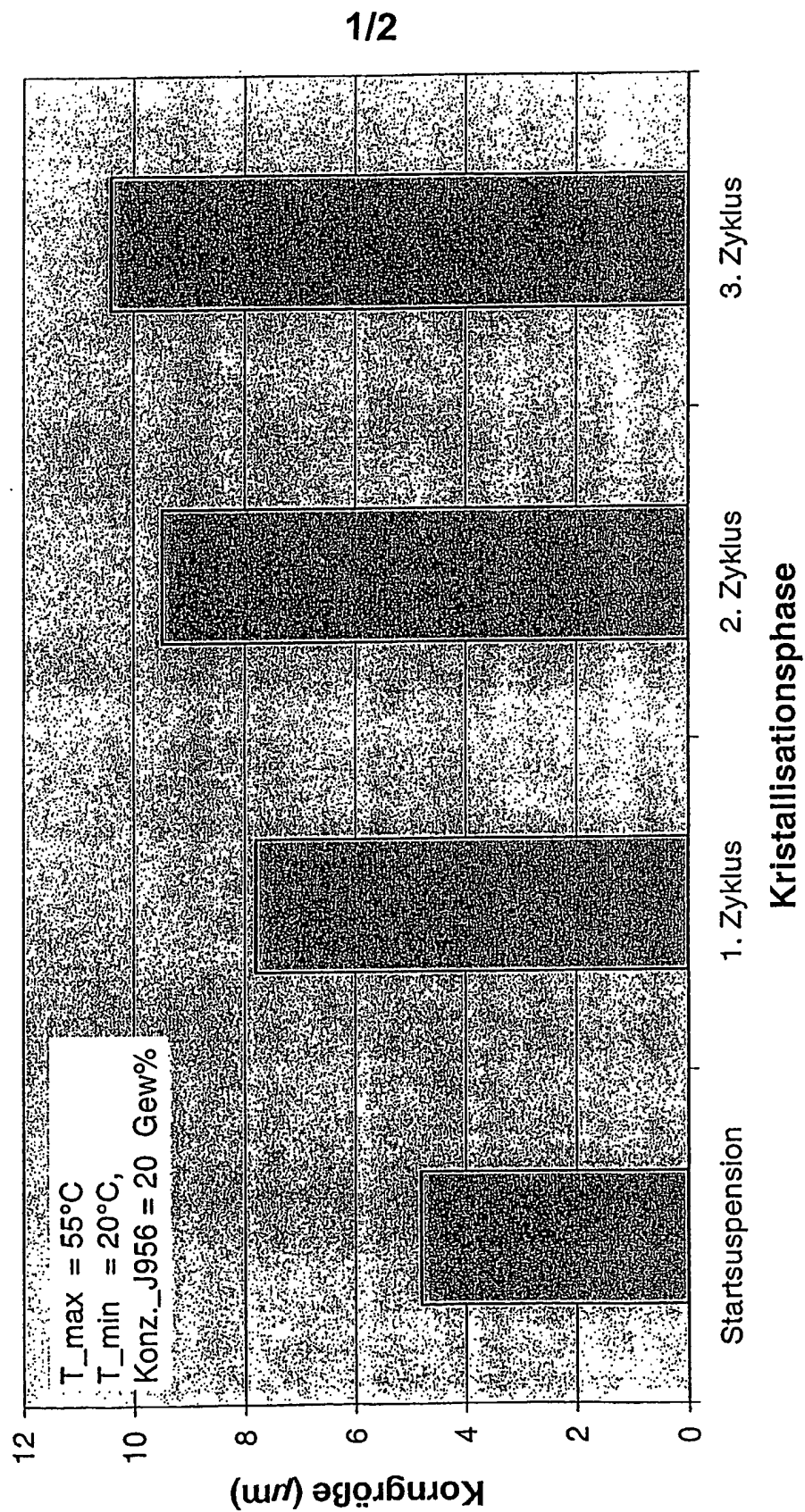


Fig. 1

Mikrokristallisation von Carbamat J956 X100-Verlauf

2/2

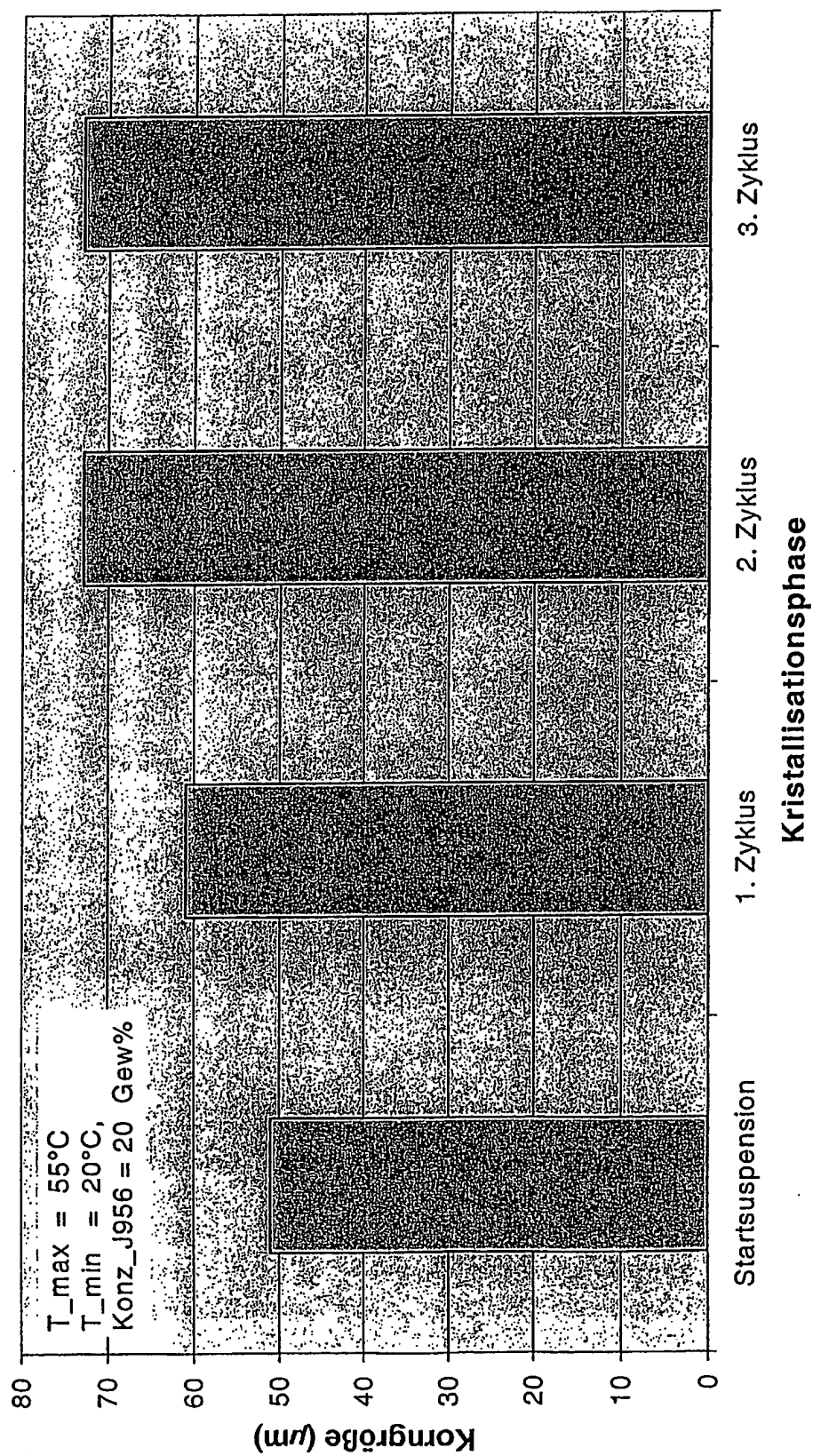


Fig. 2

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STECKEL H ET AL: "MICRONIZING OF STEROIDS FOR PULMONARY DELIVERY BY SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 152, no. 1, 1997, pages 99-110, XP002052065 ISSN: 0378-5173 cited in the application page 101 -page 102 ---	1-12
A	WO 92 08730 A (THERAMEX) 29 May 1992 (1992-05-29) cited in the application claim 1 ---	1-12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2003

Date of mailing of the international search report

08/09/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 400 522 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 5 December 1990 (1990-12-05) page 3, line 30 - line 32; claims 1,5 -----	1-12
A	WO 90 03782 A (UPJOHN CO) 19 April 1990 (1990-04-19) claims 1,4 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04154

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9208730	A	29-05-1992	FR 2668945 A1	15-05-1992
			AT 126806 T	15-09-1995
			BR 9106012 A	05-01-1993
			CA 2073760 A1	13-05-1992
			DE 69112379 D1	28-09-1995
			DE 69112379 T2	28-03-1996
			DK 510167 T3	02-01-1996
			EP 0510167 A1	28-10-1992
			ES 2079172 T3	01-01-1996
			FI 923188 A	10-07-1992
			WO 9208730 A1	29-05-1992
			GR 3018117 T3	29-02-1996
			HU 61319 A2	28-12-1992
			HU 212780 B	28-11-1996
			JP 3281954 B2	13-05-2002
			JP 5503305 T	03-06-1993
			KR 196895 B1	15-06-1999
			LV 11183 A	20-04-1996
			LV 11183 B	20-10-1996
			RU 2126013 C1	10-02-1999
			US 5266712 A	30-11-1993
EP 0400522	A	05-12-1990	DE 3917617 A1	06-12-1990
			AT 116541 T	15-01-1995
			CA 2017851 A1	30-11-1990
			DE 59008170 D1	16-02-1995
			DK 400522 T3	03-04-1995
			EP 0400522 A2	05-12-1990
			ES 2066038 T3	01-03-1995
			GR 3015634 T3	30-06-1995
			JP 3002499 B2	24-01-2000
			JP 3017014 A	25-01-1991
			US 5871771 A	16-02-1999
WO 9003782	A	19-04-1990	AT 90201 T	15-06-1993
			AU 624421 B2	11-06-1992
			AU 4219889 A	01-05-1990
			DE 68907062 D1	15-07-1993
			DE 68907062 T2	07-10-1993
			DK 59091 A	03-04-1991
			EP 0437451 A1	24-07-1991
			HK 89396 A	31-05-1996
			HU 56265 A2	28-08-1991
			JP 2843857 B2	06-01-1999
			JP 4500925 T	20-02-1992
			KR 132576 B1	17-04-1998
			RU 2026670 C1	20-01-1995
			WO 9003782 A2	19-04-1990
			US 5707634 A	13-01-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04154

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	STECKEL H ET AL: "MICRONIZING OF STEROIDS FOR PULMONARY DELIVERY BY SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, Bd. 152, Nr. 1, 1997, Seiten 99-110, XP002052065 ISSN: 0378-5173 in der Anmeldung erwähnt Seite 101 -Seite 102 ---	1-12
A	WO 92 08730 A (THERAMEX) 29. Mai 1992 (1992-05-29) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-12
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04154

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 400 522 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 5. Dezember 1990 (1990-12-05) Seite 3, Zeile 30 - Zeile 32; Ansprüche 1,5 ---	1-12
A	WO 90 03782 A (UPJOHN CO) 19. April 1990 (1990-04-19) Ansprüche 1,4 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04154

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9208730	A	29-05-1992	FR 2668945 A1 15-05-1992
			AT 126806 T 15-09-1995
			BR 9106012 A 05-01-1993
			CA 2073760 A1 13-05-1992
			DE 69112379 D1 28-09-1995
			DE 69112379 T2 28-03-1996
			DK 510167 T3 02-01-1996
			EP 0510167 A1 28-10-1992
			ES 2079172 T3 01-01-1996
			FI 923188 A 10-07-1992
			WO 9208730 A1 29-05-1992
			GR 3018117 T3 29-02-1996
			HU 61319 A2 28-12-1992
			HU 212780 B 28-11-1996
			JP 3281954 B2 13-05-2002
			JP 5503305 T 03-06-1993
			KR 196895 B1 15-06-1999
			LV 11183 A 20-04-1996
			LV 11183 B 20-10-1996
			RU 2126013 C1 10-02-1999
			US 5266712 A 30-11-1993
EP 0400522	A	05-12-1990	DE 3917617 A1 06-12-1990
			AT 116541 T 15-01-1995
			CA 2017851 A1 30-11-1990
			DE 59008170 D1 16-02-1995
			DK 400522 T3 03-04-1995
			EP 0400522 A2 05-12-1990
			ES 2066038 T3 01-03-1995
			GR 3015634 T3 30-06-1995
			JP 3002499 B2 24-01-2000
			JP 3017014 A 25-01-1991
			US 5871771 A 16-02-1999
WO 9003782	A	19-04-1990	AT 90201 T 15-06-1993
			AU 624421 B2 11-06-1992
			AU 4219889 A 01-05-1990
			DE 68907062 D1 15-07-1993
			DE 68907062 T2 07-10-1993
			DK 59091 A 03-04-1991
			EP 0437451 A1 24-07-1991
			HK 89396 A 31-05-1996
			HU 56265 A2 28-08-1991
			JP 2843857 B2 06-01-1999
			JP 4500925 T 20-02-1992
			KR 132576 B1 17-04-1998
			RU 2026670 C1 20-01-1995
			WO 9003782 A2 19-04-1990
			US 5707634 A 13-01-1998